

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1963.

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

p a r

G R A T A D O U R , Claudette,

née le 12 mars 1935 à PARIS.

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MORT IN UTERO
AU COURS DES ISO-IMMUNISATIONS ANTI-Rh.

Président : M. LACOMME, professeur.

N°
1019

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : G R A T A D O U R

Prénoms : Claudette

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

GRATADOUR (Claudette)
Contribution à l'étude
de la mort in utero au
cours des iso-immuni-
sations anti-Rh.-Paris
1963, 58 p.

Th.Méd.(Et.)Paris
1963.
N°).

2

GRATADOUR (Claudette)
Contribution à l'étude
de la mort in utero au
cours des iso-immuni-
sations anti-Rh.-Paris
1963, 58 p.

Th.Méd.(Et.), Paris,
1963.
N°).

3

GRATADOUR (Claudette)
Contribution à l'étude
de la mort in utero au
cours des iso-immuni-
sations anti-Rh.-Paris
1963, 58 p.

Th.Méd.(Et.), Paris,
1963.
N°).

4

GRATADOUR (Claudette)
Contribution à l'étude
de la mort in utero au
cour des iso-immuni-
sations anti-Rh.-Paris
1963, 58 p.

Th.Méd.(Et.), Paris,
1963.
N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1963.

T H E S E

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

p a r

G R A T A D O U R , Claudette,

née le 12 mars 1935 à PARIS.

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MORT IN UTERO
AU COURS DES ISO-IMMUNISATIONS ANTI-Rh.

Président : M. LACOMME, professeur.

FAVOURITE DE MONSIEUR DE CASTE

N°

THESE

ANNEE 1902

POUR LE

DIPLOME DE DOCTEUR

(Diplôme d'état)

ET

PAR M. J. J. J. J. J.

LE 12 Mars 1902 A PARIS.



Presented to the University of Leiden

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MORT EN EUROPE

PAR M. J. J. J. J. J.

Président : M. J. J. J. J.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET (L),
BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B),
GALLIARD (H), GASTINEL (P), GAUDART d'ALLAINES (F.de), HALPHEN (E),
HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAVIER (G),
LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR-VALLERY-RADOT, PETIT-
DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),
VERNE (J).

DOYEN..... Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR.. BARGETON D.

2e. ASSESSEUR.. CASTAIGNE P.

I. - PROFESSEURS.

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

Anatomie.....	DELMAS A.
Anatomie pathologique.....	DELARUE J.
Anesthésiologie.....	BAUMANN J.
Biochimie médicale.....	JAYLE M.- F. SCHAPIRA G.
Biologie appliquée à l'Education physique & Sports	CHAILLEY-BERT P.
Biologie médicale.....	FAUVERT R.
Cancérologie médicale & sociale.....	BERNARD J.
Embryologie.....	TUCHMANN H.
Histoire de la médecine & chirurgie (Lariboisière)	N..
Histologie.....	GIROUD A.
Hygiène & médecine préventive.....	JOANNON P.
Médecine du travail.....	DESOILLE H.
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE R.
Microbiologie ((Bactériologie & virologie.....	FASQUELLE R.
Parasitologie.....	BRUMPT L.
Pathologie chirurgicale.....	HUGUIER G.
Pathologie exotique.....	N..
Pathologie expérimentale & comparée.....	MERKLEN F.- P.
Pathologie médicale.....	MILLIEZ P.
Pathologie respiratoire.....	TURIAF J.
Pathologie & thérapeutique générales.....	BOUDIN G.
Pharmacologie.....	CHEYMOL J.

Physiologie	
Physio. & pathologie obstétricale	BARGETON D.
Physique médicale	LEPAGE F.
Radiologie médicale	DOGNON A.
Technique chirur. & Chirur. expérimentale	DJOURNO A.
Thérapeutique	DESGREZ H.
	
	CONTE M.

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ P.
Biologie médicale	POLONOVSKI J.
	BOURLIERE F.
Hygiène & médecine préventive	DEPARIS M.
Pathologie chirurgicale	LAURENCE G.
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT J.
Physique médicale	KELLERSHOHN L.

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES .

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirur. (Necker)	REDON H.
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN M.
Beaujon	LORTAT-JACOB J.- L.
Cochin	LEGER L.
Hôtel-Dieu	PATEL J.
Cliniques chirurgicales Pitié	CORDIER G.
St-Antoine	GOSSET J.
Salpêtrière	SICARD A.
Tenon	OLIVIER Cl.
Clinique chirur. infant. & ortho (Enfants Malades)	FEVRE M.
Clinique chirur. ortho. & réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE R.
Clinique chirur. cardio-vasculaire (Broussais)	
Clinique chirur. pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY J.
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT J.
Clinique de Génétique médicales (Enfants-Malades)	LAMY M.
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO P.
Clinique maladies cutanées & syphilitiques(St-Louis)	DEGOS R.
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA J.
Clinique des maladies infectieuses (Cl.-Bernard)	MOLLARET P.
Clinique maladies mentales & encéphale(Ste-Anne)	DELAY J.
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER J.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL G.
Clinique des maladies système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE P.

	Boucicaut.	LENEGRE J.
	Broussais.	SOULIE P.
	Cochin.	JUSTIN-BESANCON L.
Cliniques médicales..	Cochin.	BROUET G.
	Hôtel-Dieu.	BARIETY M.
	Lariboisière.	SEZE (S. de)
	Pitié.	DREYFUS G.
	St-Antoine.	KOURILSKY R.
Clinique médicale d'Hydrologie thérapeutique & climatologie (Bichat)		DEBRAY C.
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré & maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu).....		DEROT M.
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....		DAVID M.
Clinique neurologique (Salpêtrière).....		GARCIN R.
Cliniques obstétricales..	Baudelocque.	LACOMME M.
	Foch (Suresnes).....	MERGER R.
Clinique obstétricale & gynécologique (Port-Royal)..		VARANGOT J.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)....		AUBRY M.
Clinique de pédiatrie & puériculture (St-Vincent-de-Paul)		LELONG M.
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....		MARIE J.
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec).....		BERNARD E.
Clinique de neuro-psychiatrie infant.(Salpêtrière)..		MICHAUX L.
Clinique de rhumatologie médicale & sociale (Cochin)		COSTE F.
Clinique stomatologique (Pitié).....		DECHAUME M.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....		ROUX M.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine).....		LEMAIRE A.
Clinique toxicologique		GAULTIER M.
Clinique traumatologique.....		PADOVANI P.
Séméiologie médicale		DOMART A.
Séméiologie & clinique chirurgicales.....		POILLEUX F.
Clinique urologique (Necker).....		COUVELAIRE R.
Hygiène & clinique de la 1ère enfance (Trousseau)...		TURPIN R.

b) Professeurs à titre personnel :

	BOUR H.
Médecine.....	LHERMITTE F.
	PEQUIGNOT H.

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES.

Anatomie.....	CABROL C. COUINAUD C. GILLOT C. OLIVIER G.
Anatomie pathologique.....	GAUTHIER-VILLARS (Mlle) pr. s. ch. ABELANET R. BUSSEY F. CHOMETTE G. GOUYGOU Ch. m. conf. NEZELOFF Ch. ORCEL L. PAILLAS J.
Anesthésiologie.....	KERN E. VOURC'H G.
Bactériologie.....	BARBIER P. CHRISTOL D. LE MINOR L. TOURNIER P.
Biochimie médicale.....	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON R. CARTIER P. DREYFUS J.- Cl. GONNARD P. KRUEH J. JEROME H.
Biologie appliquée Education physique & Sports	PLAS F.
Carcinologie.....	BOIRON M. DENOIX P. MATHE G. SELIGMANN M.
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE J. DUPERRAT B.
Electro-Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD C. BESSIS M. BILSKI-PASQUIER G. DAUSSET J. DUHAMEL G.
Hématologie.....	COUJARD R. pr. s. ch. MAROIS M. RACADOT J.

Hydrologie.....	BESANCON F. CORNET A.
Hygiène.....	BOYER J. pr. s. ch. BLANCHER G. CORRE-HURST (lle L.) SAPIN-JALOUSTRE H.
Maladies infectieuses.....	BASTIN R. DUPONT V.
Médecine légale.....	DEROBERT L. pr. s. ch. FOURNIER E. GUENIOT M. HADENGUE A.
Médecine du travail.....	ALBAHARY C.
Neuro-chirurgie.....	PERTUISET B. GRANJON A. HERVET E. LE LORIER G. LEVY J. MORIN P. MUSSET R. ROBEY M. SENEZE J. SUREAU C. THOYER-ROZAT J.
Obstétrique.....	BREGEAT P. DUBOIS A. SARAUX H.
Ophthalmologie.....	JUDET R. MEARY R. POSTEL M. RAMADIER J.
Orthopédie.....	DEBAIN J. PIALOUX P.
Oto-rhino-Laryngologie.....	GOLVAN Y. LAPIERRE J.
Parasitologie.....	BARCAT J. BINET J.- P. CAUCHOIX J. CERBONNET G. CHATELIN C.L. DUBOST Ch. FAUREL J. FLABEAU F. GARBAY M.
Pathologie chirurgicale.....	

Pathologie chirurgicale	GARNIER H.	Pédiatrie- Puériculture	JOSEPH R.
	GAUDART d'ALLAINES(Cl)		LAFOURCADE J.
	GERMAIN A.		LEPERCQ G.
	LATASTE J.		MANDE R.
	LEVEQUE B.		MOZZICONACCI P.
	LOYGUE J.		POLONOVSKI C.
	MERCADIER M.		ROSSIER R.
	NATALI J.		VIALATTE J.
	PELLERIN D.	Pharmacologie	BOISSIER J.
	PERROTIN J.		LECHAT P.
Pathologie exotique	ROBERT H.		BARRES G.
	THOMERET G.	Physiologie	DEJOURS P.
	SCHNEIDER J.		DURAND J.
Pathologie expérimentale	BENHAMOU J.- P.		GIRARD m. conf.
	BERTHAUX P.		HUGELIN A.
	BOIVIN P.		SCHERRER J.
	CROSNIER J.	Physique médicale	CHANTEUR J.
	HARTMANN L.		GOUGEROT L. m. conf.
	LOEPER J.		pr. s. ch.
	MAURICE J.		GREMY F. m. conf.
	NIKOL Cl.		MILHAUD G.
	AUSSANNAIRE M.	Pneumo phtisiologie	PELLERIN P.
	BOUVIER J.		ROUCAYROL J.- Cl.
	BOUVRAIN Y.		TUBIANA M. m. conf.
	BRICAIRE H.	Psychiatrie	KREIS B.
	BRISSAUD H.		MEYER A.
	BROCARD H.	Psychiatrie infantile	RENAULT P.
	BUGE A.		PICHOT P.
	CATINAT J.		DENIKER P.
	CHRETIEN J.	Psychiatrie	DUCHE D.
	COBLENTZ B.		FLAVIGNY H.
Pathologie médicale	CONTAMIN F.	Rhumatologie	LAPRESLE J.
	COURY C.		DELBARRE F.
	ETIENNE J.- P.	Stomatologie	CERNEA P.
	FREZAL J.		CHAPUT (Mme A.) m. c. agr.
	FRITTEL D.		GRELLET M.
	HENNEQUET A.	Thérapeutique	CHASSAGNE P.
	HIMBERT J.		LAMOTTE M.
	HOUSSET E.		MARCHE J.
	LAROCHE Cl.	Urologie	AUVERT J.
	LESOBRE R.		MOULONGUET A.
	MACREZ C.		QUENU L.
	MOREU L.		
	NICK J.		
	ROYER P.		
	TOURNEUR R.		
	WOLFROMM R.		

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE & AGREGES CHARGES DE COURS DE
CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT .

Anatomie	DEBEYRE J.	Clinique	DESIGNES P.
Clinique chirurgicale	ABOULKER P. AMELINE pr. s. ch. VERNE J. - M.	ophtalmologique	OFFRET G.
Clinique médicale	PERRAULT M. RAMBERT P. THIEFFRY S.	Clinique o-r-l.	MADURO R.
Clinique obstétricale	GRASSET J. MAYER M.	Clinique pédiatrique & puér.	LAPLANE R.
		Clinique psychiatrique	BARUK H.
		Clinique urologique	KUSS R.

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES.

Bactériologie.....	HAUDUROY P. pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER J. pr. s. ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE & UNIVERSITAIRE .

BOLTANSKI E.

LAUNAY C.

Secrétaire général de la Faculté.....	M. LENA J.
Secrétaire principal.....	Mlle CHAINTREUIL G.
Conservateur en chef de la bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine.....	M. le Docteur HAHN A.
Conservateur.....	Mlle DUMAITRE P.
Bibliothécaires....	Mmes CONTET J., FORGET F. Mlles LAURENT H., LE NOIR G., QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents.

A mon Frère.

A mon Mari.

A mon Fils.

A tous ceux qui me sont chers.

A Monsieur le Docteur CANLORBE,
Maître de Conférence-Agrégé à la Faculté de
Médecine de Paris.
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de notre
reconnaissance pour son
enseignement et pour la
sollicitude dont il nous
a toujours entourée.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre admiration et de notre
respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé G. LEPERCQ,
Médecin assistant des Hôpitaux de Paris.

En reconnaissance de l'accueil
si cordial que nous avons toujours
trouvé auprès de lui.

A nos Maîtres d'Externat

- Monsieur le Docteur LEMARIEY
- .. Monsieur le Professeur CATHALA
- Monsieur le Professeur LELONG
- Monsieur le Docteur SATGE
- Monsieur le Docteur JOB
- Madame le Docteur AUBRY
- Monsieur le Professeur THIEFFRY
- A notre conférencier d'Internat, le Docteur
Jean Louis CORBIN,
Médecin assistant des Hôpitaux de Paris.

A Madame le Docteur Th. BOREAU.

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine
de Paris.

Qui nous a inspiré ce travail et
guidé dans sa rédaction. Ses conseils
avisés, son aide bienveillante ne
nous ont jamais manqué.

Qu'elle trouve ici l'expression de
notre affectueuse reconnaissance et
de notre fidèle attachement.

A Mademoiselle le Docteur J.C. LARROCHE,
Chargée de Recherche au C.N.R.S.

A Madame F. INGRAND,
Chef de Laboratoire au Centre Départemental de
Transfusion Sanguine.

A Madame le Docteur D. SALMON,
Attachée au Centre de Calcul et de Statistiques
de la Faculté de Médecine de Paris.

C'est grâce à leur obligeance
et à leur compétence que nous
avons pu tirer profit des documents
qui nous ont été confiés.

Qu'elles veuillent trouver ici
l'expression de nos vifs remerciements.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MORT IN UTERO

AU COURS DES ISO-IMMUNISATIONS ANTI-Rh .

La mort in utero constitue actuellement, en pratique obstétricale, le problème majeur de l'iso-immunisation anti-Rh ; en effet, alors que le pronostic de la maladie hémolytique chez un enfant né vivant est absolument transformé et qu'on réussit même à guérir maintenant un nombre appréciable "d'anasarques vivants", le taux des morts foetales intra-utérines reste très élevé.

Nous avons repris les dossiers de toutes les femmes présentant une iso-immunisation anti-Rh qui ont accouché dans le Service du Professeur LACOMME, à la maternité Baudelocque, durant ces huit dernières années, du 1er janvier 1955 au 1er janvier 1963 et nous avons retenu toutes les observations des femmes qui ont eu un mort-né:

61 femmes ont, au cours de 64 grossesses, accouché de 65 mort-nés :

- 59 ont eu 1 mort-né.
- 1 a eu 2 mort-nés lors de 2 grossesses.
- 1 a eu 4 mort-nés lors de 3 grossesses (une gémellaire).

P L A N

A. Nous nous proposons d'exposer d'abord les constatations faites au cours de l'accouchement de ces mort-nés et de leur examen anatomique, puis les signes cliniques, paracliniques et sérologiques trouvés chez les mères au cours de la gestation et qui ont pu ou auraient pu faire redouter cette issue fatale.

B. Nous confronterons ensuite les faits que nous avons constatés avec ceux publiés par différents auteurs.

C. Nous essaierons enfin de dégager les points essentiels de cette étude et d'en tirer quelques conclusions pratiques.

A. ETUDE DE NOS OBSERVATIONS .

Avant d'accoucher dans le Service, ces femmes ont toutes été vues à la consultation au moins une fois et certaines à plusieurs reprises au cours de leur grossesse.

Or, la surveillance de la grossesse chez une femme iso-immunisée contre le facteur Rh est centrée sur l'évaluation des risques de mort in utero que court le fœtus, et toutes les fois où cette éventualité paraît devoir être redoutée, on préconise l'accouchement prématuré (4 à 5 semaines au plus, avant le terme prévu).

Ainsi, dans nos observations, hormis trois cas vus pour la première fois en fin de grossesse, la mort in utero s'est produite dans deux sortes de circonstances :

- ou bien elle était redoutée, mais elle est survenue avant la date jugée raisonnable pour le déclenchement de l'accouchement (54 fois).
- ou bien elle est survenue alors qu'on avait jugé son éventualité improbable et qu'on avait décidé de laisser évoluer la grossesse jusqu'à son terme (7 fois).

I.- CIRCONSTANCES DE LA MORT FOETALE .

1°) Date.

Elle est survenue :

9 fois pendant le 6ème mois

19 fois pendant le 7ème mois

26 fois pendant le 8e. mois)	(de 7 à 7 m ½... <u>15 fois</u>
	(de 7 ½ à 8 m... <u>11 fois</u>
11 fois pendant le 9e. mois)	(de 8 à 8 m ½... <u>5 fois</u>
	(de 8 ½ à 9 m... <u>6 fois</u>

On sait que le nombre de morts s'accroît à mesure qu'on approche du terme de la grossesse, et le chiffre de 11 mort-nés au cours du dernier mois peut paraître faible, mais il s'explique du fait qu'on a préconisé l'accouchement prématuré chez bon nombre de consultantes, c'est en somme un chiffre résiduel.

2°) Intervalle entre la date de la mort foetale et l'accouchement.

- a) Dans 31 cas sur 64, l'accouchement a eu lieu spontanément :
- . immédiatement, bien sûr, dans 3 cas où la mort s'est produite au cours du travail ;
 - . 21 fois dans la semaine qui a suivi la date supposée de la mort ;
 - . 2 fois entre le 8e. et le 30e. jour après cette date ;
 - . 4 fois au cours du 2e. mois après cette date ;
 - . dans 1 cas enfin, il n'a pas été possible de fixer, même approximativement, la date de la mort foetale.
- b) Dans les 33 autres cas, l'accouchement a été provoqué après une dizaine de jours au moins d'attente :
- . soit pour des motifs psychologiques (certaines femmes faisant des troubles psychiques en sachant qu'elles portent un enfant mort) ;
 - . soit surtout chez des femmes habitant loin d'un centre hospitalier, de crainte d'accidents de fibrinolyse lors de l'expulsion.

Une de nos malades a fait un accident de cette sorte, très impressionnant. L'enfant était mort vers 5 m ½

et à 7 mois $\frac{1}{2}$ l'accouchement se déclencha spontanément. A dilatation complète, la femme se mit à saigner abondamment (le taux de fibrinogène était alors à 2 g.) et il fallut une transfusion sanguine abondante (2 litres) et une perfusion de fibrinogène pour venir à bout des phénomènes hémorragiques.

II.- EXAMEN DE CES MORT-NÉS ET DES PLACENTAS .

A. Mort-nés .

1°) Aspect général.

Sur ces 65 mort-nés, 53 étaient macérés ce qui a parfois rendu difficile leur examen macroscopique et a rendu souvent impossible l'examen histologique.

Il s'agissait 45 fois (70 %) d'enfants en état d'anasarque et 20 fois (30 %) d'enfants d'aspect normal. Aucune malformation n'a été retrouvée ni chez les uns ni chez les autres.

Nous avons consigné, sur le tableau ci-joint, le poids des mort-nés, celui de leur placenta et la date de leur mort.

Nous voyons que le pourcentage d'enfants en état d'anasarque, par rapport au nombre d'enfants d'aspect normal, va en augmentant à mesure qu'on s'approche du terme.

Cependant, nous avons, au cours du sixième mois, 4 anasarques et au cours du neuvième mois, 1 enfant d'aspect normal.

TABLEAU I.

Date mort	ANASARQUE		ASPECT NORMAL		
	Poids enfant	Poids placenta	Poids enfant	Poids Placenta	
6e. mois	610	460	200	?	4 anas. 9 mort-nés 5 normal
	950	800	200	250	
	1500	980	2 x 400 (2 fois)	300 (2 fois)	
	1820	1500	530	270	
7e. mois	1040	830	180	130	11 anasarques 19 mort-nés 8 normal
	1100	490	290	350	
	1150	500	540	?	
	1200	1000	670	180	
	1450	490	770	480	
	1710	540	900	250	
	1840	650	1300	510	
	2090	1300	1100	430	
	2220	1500			
	2520	1100			
	3530	1530			
8e. mois	1850	1840			20 anasarques 26 mort-nés 6 normal
	2000	700	1545	410	
	2100	960	1640	470	
	2140	900	2040	630	
	2200	980	2300	350	
	2300	940	2750	300	
	2300	670	2900	570	
	2300	1400			
	2300	550			
	2350	790			
	2390	1000			
	2700	1240			
	2750	570			
	2770	1200			
	2950	1100			
	3100	1300			
	3160	1210			
	3300	2100			
	3500	1300			
	3130	1600			
9e. mois	1850	1840	3420	510	10 anasarques 11 mort-nés 1 normal
	2350	790			
	2700	300			
	3000	1280			
	3180	500			
	3160	599			
	3240	1100			
	3450	1100			
	3480	730			
	3500	650			

2°) Autopsie .

L'autopsie de 17 de ces mort-nés a pu être faite. Il s'agissait de :

- 9 enfants en état d'anasarque,
- 1 enfant en état de "préanasarque",
- 7 enfants d'aspect normal.

a/. Parmi ces 17 mort-nés, 7 étaient macérés, chez qui, cependant, on a pu affirmer l'absence de malformations viscérales ; chez 3 d'entre eux on a constaté la surcharge graisseuse du cortex foetal surrénalien. Mais aucun prélèvement, pour examen histologique, n'a été fait.

b/. Dans les 10 cas où la mort était récente, nous retrouvons :

- 8 anasarques,
- 1 préanasarque,
- 1 enfant d'aspect normal.

Chez ces 10, des examens minutieux, anatomiques et histologiques, ont pu être pratiqués et ont permis un certain nombre de constatations générales :

Chez ces 10 :

- pas de malformations viscérales,
- hépatosplénomégalie avec une fréquence plus grande de la splénomégalie.

Chez les anasarques :

- infiltration des tissus sous-cutanés ; épanchements des séreuses souvent séro-hémorragiques.
- Atrophie thymique.
- Taille généralement assez considérable des surrénales avec surcharge lipidique.

EXAMEN MICROSCOPIQUE .

Foie.

- L'érythropoïèse habituelle de la maladie hémolytique a été généralement retrouvée tandis que la stase biliaire est inconstante.
- L'hépatocyte est parfois clair, riche en glycogène, comme il est habituel chez les mort-nés.

Rate.

- Congestion généralement importante avec 1 cas d'infarctus hémorragique.
- Déplétion lymphoïde considérable quasi-constante dans les cas d'anasarque.
- Assez peu de pigment ferreux.

Rein.

- Quelques foyers d'érythropoïèse.
- Congestion fréquente avec plages hémorragiques.
- Lésions de l'épithélium tubulaire proximal à type de nécrose de coagulation dans 4 cas.

Thymus.

- Généralement plus petit que la normale dans les cas d'anasarque avec réactions des cellules du système réticulo-endothélial et répartition anarchique des thymocytes.

Surrénales.

- Quelques foyers d'érythropoïèse, nombreux foyers hémorragiques et surtout surcharge graisseuse constante dans le cortex foetal des enfants nés en état d'anasarque.

Pancréas.

- De façon très inconstante, hyperplasie du tissu endocrinien avec hypertrophie des îlots de Langerhans.

Poumons.

- Inhalation fréquente et massive de liquide amniotique.
- Infiltration oedémateuse de la trame pulmonaire elle-même dans 2 cas.

Coeur.

- Pas de lésions spécifiques mais aspect flasque souvent très pâle d'un myocarde aminci.

Enfin, des lésions hémorragiques viscérales diffuses.

Cerveau. Macroscopiquement :

Dans 10 cas le cerveau a été considéré comme normal.

Dans 1 cas existait une petite hémorragie sous-durale associée à un double céphalématome.

Un seul examen histologique a été effectué :

On a retrouvé une microgliose diffuse et des lésions récentes de nécrose de coagulation dans la substance blanche périventriculaire des lobes occipitaux.

En conclusion : en dehors des lésions bien connues de la maladie hémolytique, il nous paraît intéressant de souligner :

- la présence constante d'une surcharge graisseuse du cortex foetal surrénalien chez les enfants nés en état d'anasarque ;
- les lésions du tubule rénal qu'il serait intéressant de préciser dans un plus grand nombre de cas.

B. LES PLACENTAS .

1°) Leur aspect était :

- soit anarchique et atrophique chez certains enfants macérés,
- soit banal chez des enfants d'aspect banal,
- soit oedématiés, volumineux, trop gros par

rapport au poids et à l'âge du fœtus, de teinte rose clair, réalisant le classique aspect "chair à saucisse" chez des enfants en état d'anasarque et témoignant bien que l'anasarque est foeto-placentaire.

Nous avons relevé sur le tableau précédent le poids de ces différents placentas, tant normaux qu'oedématisés ; nous les avons rapprochés du poids du fœtus et de la date de la mort fœtale.

Pour les "anasarques", les poids de ces placentas varient depuis 460 g. chez un enfant de 610 g. au cours du 6e. mois jusqu'à 2 kg 100 chez un enfant de 3 kg 300 au cours du 8e. mois. Ils sont donc tous élevés.

2°) L'histologie .

- Nous ne nous attarderons pas sur les placentas macroscopiquement normaux ; microscopiquement ils étaient aussi normaux.
- Les placentas atrophiques présentaient une fibrose des villosités, ces dernières étaient dépourvues de vaisseaux.
- Les placentas d'anasarques montraient :
 - . des villosités nombreuses, serrées entre elles, avec au niveau de leur axe mésenchymateux, soit un oedème noyant la vascularisation et occupant le premier plan, soit une hypercellularité et une hypervascularisation avec, dans la lumière des vaisseaux de nombreux érythroblastes.
 - . Deux fois on a constaté la persistance anormale des cellules de Langhans.
 - . Quant aux lacs sanguins, tantôt ils étaient normaux, tantôt il existait une stase sanguine marquée avec dépôt d'hemosidérine.

fois isolé. 31 fois, il s'est constitué progressivement et 1 fois brutalement en quelques jours ; dans ce dernier cas, il a été suivi rapidement de la mort foetale, alors que rien à l'examen antérieur ne laissait prévoir une telle issue.

3°) Surveillance des mouvements foetaux et des bruits du coeur.

Il n'est pas toujours possible de juger de leur corrélation par l'étude des dossiers ;

cependant, 36 fois, il semble que la femme ait accusé la disparition des mouvements actifs du fœtus en même temps qu'on constatait l'absence de bruits du coeur, tandis que 7 fois elle a accusé leur diminution avant qu'on ne constate la disparition des bruits du coeur. Mais il y a des causes d'erreurs manifestes puisque 5 mères croyaient sentir remuer leur enfant alors qu'elles accouchaient, quelques heures plus tard, d'un mort macéré....

- L'auscultation des bruits du coeur n'a pas non plus une valeur absolue :

lorsqu'ils ne sont pas retrouvés, on n'a pas la certitude qu'ils n'existent plus, surtout lorsqu'il y a un excès de liquide, mais, qui plus est, on a pu croire les entendre dans 5 cas où le fœtus était mort !

- Aussi, a-t-on voulu chercher un moyen plus sûr dans l'électrocardiogramme foetal ; bien qu'il ne soit pas de pratique très courante, il a été effectué 3 fois et il nous a montré l'absence d'activité cardiaque, dans des cas où la mère ne sentait plus remuer et où l'on ne percevait pas les bruits du coeur.

IV. EXAMENS PARACLINIQUES .

Certaines de ces femmes avaient eu une série d'examens paracliniques à la consultation.

Nous avons relevé dans leurs dossiers les différents résultats qui auraient peut-être pu faire redouter gravité de l'atteinte foetale.

Nous avons retenu :

- les bilans rénaux,
- les dosages hormonaux dans les urines,
- la radiographie du contenu utérin.

1) Les bilans rénaux .

- Epreuve de concentration,
- élimination de la P.S.P.,
- coefficient de Van Slyke,
- culot urinaire,

ont toujours été trouvés normaux, même chez les femmes qui, ultérieurement, ont présenté des signes de toxémie.

2) Les dosages hormonaux dans les urines.

- Prégnandiol,
- G.B.S.,
- folliculine,
- 17 cétostéroïdes.

Des dosages hormonaux ont été faits chez 12 de ces femmes.

Dans l'ensemble, ils se sont avérés normaux.

Cependant,

- 1 fois, nous avons relevé une chute du prégnandiol et 1 fois son élévation.
- 2 fois, une excrétion élevée des G.B.S., et surtout
- 6 fois sur 12 une chute de la folliculine.

TABLEAU II.

TABLEAU II .

Femmes	Date (Semaine)	Prégnandiol mg/24 h.	G.B.S. mg/24 h.	Folliculine γ / 24 h.	17 cétoster. mg / 24 h.
1e.	19e.	28,8	49	4.265	9,2
2e.	21e.	33,4	53,5	1.315	
3e.	23e.	56	84	8.220	
4e.	26e.	43,3	65	8.375	12,2
5e.	22e.	36,8	59	8.800	
	29e.	51	88,5	6.000	
	32e.	86,6	130	7.100	
6e.	26e.	56,6	85	1.600	7
	33e.	89,3	134	2.950	
7e.	20e.	31,2	50	5.720	
	30e.	62	93	12.940	
8e.	29e.	64,6	97	2.745	9,1
9e.	33e.	88	132	11.120	5
10e.	27e.	60	90	13.185	7,5
11e.	27e.	60	90	1.560	11
12e.	24e.	28,8	49	7.805	10,5
	32e.	24,7	42	7.310	

3) La radiographie du contenu utérin .

Elle n'a pas été faite systématiquement. En raison du danger des radiations pour le fœtus, il paraît sage de ne conseiller cet examen que le moins souvent et le plus tard possible. Or, nous l'avons dit, sur nos 65 mort-nés, 44 sont morts avant le début du 9e. mois. Nous n'avons donc qu'un petit nombre de radiographies.

Les renseignements qu'elles nous ont apportés n'ont rien de démonstratif, sauf une fois où nous avons constaté l'attitude classique dite " en bouddha". Mais nous n'avons jamais vu le liséré noir cernant les contours du crâne.

V. AGGLUTININES ET GROUPES SANGUINS .

Nous nous sommes particulièrement attachés à l'étude des dosages d'agglutinines chez les femmes, et à celle des groupes sanguins (dans les systèmes ABO et Rh) du mari et du mort-né, chaque fois qu'il a été possible de le faire.

Tous ces examens ont été faits au Centre Départemental de Transfusion Sanguine

Tous nos cas étaient des cas d'iso-immunisation contre le groupe Rh Standard (D).

Les examens sérologiques .

A) Les agglutinines .

Nous n'avons retrouvé les dosages d'agglutinines en cours de grossesse que 61 fois sur 64 ; ils ont été pratiqués entre le 3e. et le 9e. mois ; les dosages ont été faits en milieu salin et en milieu albumineux (sérum humain).

Nous avons étudié :

la relation existant entre la fréquence de la mort in utero et le taux maximum d'agglutinines

et celle existant entre cette fréquence et les variations des taux d'agglutinines au cours de la grossesse.

a) Relation entre la fréquence de la mort in utero et le taux des agglutinines.

Nous avons pris, pour chaque grossesse, le taux maximum d'agglutinines observé en sérum humain et nous avons classé ces taux en 3 catégories:

- des taux bas allant de traces à $1/4$
- des taux moyens allant de $1/8$ à $1/32$
- des taux élevés allant de $1/64$ et au-delà.

Nous avons consigné les résultats sur le tableau suivant :

TABLEAU III .

	Taux max. agglutinines	Nb.de fois	
Taux bas de traces à 1/4	1 / 1	0	4 fois des taux bas.
	1 / 2	3	
	1 / 4	1	
Taux moyens de 1/8 à 1/32	1 / 8	7	26 fois des taux moyens
	1 / 16	12	
	1 / 32	7	
Taux élevés de 1/64 et au-delà	1 / 64	6	31 fois des taux élevés.
	1 / 128	9	
	1 / 256	7	
	1 / 512	8	
	1 / 1024	1	

Nous remarquons que :

- 31 fois sur 61 (50 %), les taux étaient élevés, au-dessus de 1/64, alors que seulement
- 4 fois les taux étaient bas (7 %).

Mais,

- 26 fois il s'agissait de taux moyens (43 %).

h) Taux d'agglutinines et aspect de l'enfant .

Il faut se souvenir que l'on a environ, dans notre étude, 2 fois plus d'enfants en état d'anasarque que d'enfants d'aspect normal.

TABLEAU IV .

Aspect de l'enfant	Taux bas	Taux moyens	Taux élevés
Anasarque	2	17	23
Aspect normal	2	9	8
Total	4		31

Or, nous voyons que, toute proportion gardée, nous avons moins d'anasarques avec des taux bas d'agglutinines qu'avec des taux élevés.

En effet, avec des taux bas , nous avons le même nombre d'enfants anasarques que d'enfants d'aspect normal, alors qu'avec des taux élevés nous avons 3 fois plus d'anasarque que d'enfants d'aspect normal.

c) Pour étudier maintenant les variations des taux d'agglutinines au cours de la grossesse nous n'avons pu retenir que 43 cas où nous avons plusieurs dosages : en considérant les taux observés en sérum humain, nous nous apercevons,

- que dans 24 grossesses, ils sont restés stationnaires,
- que dans 10 grossesses, ils ont augmenté en fin de gestation,
- que dans 9 grossesses, ils ont diminué.

d) La nature des anticorps : les bloquants .

Certains membres de l'équipe du Centre Départemental de Transfusion Sanguine (Th. BOREAU et F. INGRAND) attribuent une valeur de fâcheux pronostic à la constata-

tion "d'anticorps bloquants" (1) chez la femme enceinte, et aussi à une discordance marquée entre, d'une part un taux très bas d'anticorps en solution saline et, d'autre part, un taux très élevé des anticorps en sérum humain.

Dans notre série de 64 grossesses, on a trouvé 5 fois de "vrais bloquants" et 18 fois une discordance nette entre les taux en solution saline et les taux en sérum humain.

Cette constatation mériterait d'être étudiée sur une grande échelle par comparaison avec des cas d'iso-immunisation où les enfants ont été peu ou modérément atteints.

Dans ces 23 cas où l'on a eu soit des bloquants (5 cas) soit des discordances entre les taux d'agglutinines en sérum salin et en sérum humain (18 cas), nous nous sommes demandés si d'une part les dates de mort foetale avaient été particulièrement précoces et si, d'autre part, l'enfant était plus souvent que dans les autres cas en état d'anasarque.

Date de la mort .

21 enfants sur 23 sont morts précocement avant le 8e. mois :

4 au cours du 5e. mois,

7 au cours du 6e. mois,

10 au cours du 7e. mois,

tandis que 2 seulement au cours du 8e. mois.

Il semble donc qu'on doive redouter plus particulièrement une mort précoce lorsqu'on constate ce genre d'anticorps.

(1). Certains auteurs emploient indifféremment les termes incomplet ou bloquant, cependant ces deux termes ne sont pas équivalents : un anticorps bloquant est celui qui, fixé sur des globules Rh positif, empêche ceux-ci d'être agglutinés secondairement par un sérum anti Rh complet, même de haut titre.

Quant à l'aspect de l'enfant .

15 étaient en état d'anasarque et
8 d'aspect normal.

On ne peut donc dégager aucune conclusion sur
ce point.

B) Etude des groupes sanguins .

a) Nous avons compté dans notre série le nombre de couples compatibles et incompatibles au point de vue groupes ABO.

Nous avons les groupes A.B.O. de 59 couples.

Nous trouvons que :

- 49 fois ils sont compatibles (83 %) et que
- 10 fois seulement ils sont incompatibles (17 %).

Mère O x Père A 5 fois.

Mère O x Père B 2 fois.

Mère A x Père B 2 fois.

Mère B x Père A 1 fois.

b) Nous avons ensuite cherché la fréquence des incompatibilités A.B.O. entre mère et enfant .

Malheureusement, à cause de l'état de macération de beaucoup de nos mort-nés, on n'a pu établir le groupe sanguin que de 16 d'entre eux : tous étaient compatibles avec leur mère dans le système A.B.O.

En voici le détail :

Mère O x enfant O 6 fois.

Mère A x enfant A 6 fois.

Mère A x enfant O 3 fois.

Mère B x enfant O 1 fois.

c) Nous avons aussi étudié le génotype du père dans le système Rh .

Il a pu être déterminé dans 56 cas.

Dans certains cas où il y avait plusieurs enfants, nous pouvons l'affirmer avec certitude après étude de la constellation familiale ; dans d'autres cas, nous l'avons induit d'après les réactions avec les 5 anti-sérums (anti D, anti E, anti c, anti C, anti e) quelquefois avec 4 seulement, (anti D, anti E, anti c, anti C).

- 30 fois sur 56, le père est homozygote :

16 R1/R1	1 R1/RO
10 R1/R2	3 R2/RO

- 26 fois sur 56, il est hétérozygote :

16 R1/r	10 R2/r
---------	---------

VI. ETUDE DES ANTECEDENTS de ces 61 femmes.

1°) Nous avons d'abord regardé quel était le rang de la grossesse où est survenue cette mort in utero :

Rang de la grossesse.	Nombre de mort-nés.
1e.	3
2e.	4
3e.	14
4e.	11
5e.	11
6e.	2
7e.	5
8e.	7
9e.	3
10e.	2
11e.	2
16e.	1

- 3 fois, la mort s'est produite dès la 1ère grossesse (dans ces 3 cas, il s'agissait de femmes qui avaient eu auparavant des transfusions de sang Rh positif).

- A part ces 3 cas, les morts foetales se sont produites surtout au cours des 3e., 4e. et 5e. grossesses.

Il est évident que le nombre de mort-nés diminue après la 5e. grossesse, du fait du plus petit nombre des grandes multipares

(encore que nous notions une moyenne de 5 grossesses par femme).

2°) Quel est maintenant le rang du mort-né par rapport à la première manifestation de la maladie hémolytique dans la fratrie.

Il nous paraît important de souligner que 19 enfants sont morts alors qu'ils étaient les premiers atteints par la maladie hémolytique (30 %) et 23 alors qu'ils étaient seulement les 2e. atteints (34 %).

Rang d'atteinte	Nombre de mort-nés
1e. atteinte	19
2e. atteinte	23
3e. atteinte	11
4e. atteinte	7
5e. atteinte	2
6e. atteinte	2
7e. atteinte	1

3°) Il nous a aussi paru intéressant de rechercher quel était, lors de ces 64 grossesses, le degré d'atteinte de l'enfant précédent.

(Nous ne tiendrons compte évidemment que des enfants Rh positif).

- a) Dans 17 cas, à la grossesse précédente, il y avait déjà eu un mort-né par iso-immunisation anti-Rh.
- b) Dans 23 cas, à la grossesse précédente, l'enfant, né vivant, était sévèrement atteint de maladie hémolytique ; 15 avaient survécu et étaient bien portants, mais 8 étaient morts dans les 10 premiers jours.
- c) Dans 5 cas, à la grossesse précédente, l'enfant était légèrement atteint et avait guéri sans traitement.

d) Dans les 19 autres cas, rappelons-le, il s'agissait de mort-nés dès la première atteinte:

- 3 fois, c'était la première grossesse chez 3 femmes transfusées antérieurement avec du sang Rh positif.
- 16 fois, il n'y avait eu auparavant que des enfants non atteints, bien portants.

4°) Dans ces 40 familles où il y eût des enfants, soit mort-nés, soit sévèrement atteints à la grossesse précédente, nous avons trouvé un total de 72 enfants atteints, dont:

- 22 mort-nés,
- 46 nés vivants sévèrement atteints, et
- 4 seulement peu ou moyennement atteints.

Il semble donc que dans ces familles, la maladie ait tendance à être grave d'emblée et à se répéter sous la forme grave.

VII. Il nous paraît intéressant d'adjoindre à l'étude du passé des femmes ayant eu un de nos 65 morts, l'étude du devenir de 10 d'entre elles qui eurent ultérieurement de nouvelles grossesses surveillées dans le Service.

a) 7 femmes eurent une nouvelle grossesse qui se termina par la naissance d'enfants vivants (l'un était en état d'anasarque); ces 7 enfants ont maintenant plusieurs mois et ne gardent aucunes séquelles de leur maladie hémolytique.

- 1 seule femme a eu un traitement au cortan-cyl pendant la grossesse.

- toutes les 7 accouchèrent prématurément :

- 5 d'entre elles après provocation du travail,

- 2 spontanément avant la date préconisée pour le déclenchement.

b) 2 femmes eurent une nouvelle grossesse qui se termina par une mort foetale, une à 6 mois et l'autre à 7 mois.

c) Enfin, la 10e. femme eut à nouveau 3 grossesses :

- celle qui suivit la grossesse relatée dans cette étude et pour laquelle la femme ne reçût pas de cortancyl, se termina aussi par une mort in utero à 7 mois.
- Mais les 2 dernières grossesses, pour lesquelles la femme fut traitée au cortancyl, se terminèrent, après déclenchement à 8 mois, par la naissance de 2 enfants vivants (exsanguino-transfusés 3 fois) et actuellement bien portants.

Ainsi, sur les 12 grossesses, nous avons eu à nouveau 3 mort-nés mais aussi 9 enfants, sévèrement atteints certes, mais actuellement bien portants.

DEUXIEME PARTIE .

CONFRONTATION ET DISCUSSION .

I.- CIRCONSTANCES DE LA MORT FOETALE .

1°/. Date de la mort foetale au cours de l'iso-immunisation anti-Rh.

Différentes statistiques portent sur la date de la mort foetale dans les grossesses qu'on a laissé évoluer jusqu'à leur terme naturel.

- Pour DAVIES (1953), 75 % des morts foetales se produisent après la 35e. semaine.
- Pour ALLEN, DIAMOND & RICHARD JONES (1954), 40 % se produisent après la 35e. semaine et 28 % se produisent après la 36e. semaine ½ .
- Pour WALKER (1957), 50 % se produisent après la 35e. semaine.
- Pour M. LACOMME (1958), 63 % se produisent après le 8e. mois.
- Ainsi, de l'avis de tous, la majorité des morts foetales se produit dans les 5 dernières semaines de la grossesse.
- Or, dans notre série de 65 morts foetales, 11 seulement sont survenues pendant le 9e. mois (16 %).

Ce chiffre faible est expliqué, ainsi que nous l'avons déjà signalé, par la conduite adoptée dans le Service où l'on préconise l'interruption prématurée de la grossesse 4 à 5 semaines avant la date prévue pour le terme, toutes les fois que l'on redoute cette mort foetale.

Ainsi, la pratique de l'accouchement prématuré nous a donné un gain appréciable puisque nous comptons 16 % de morts foetales là où nous aurions eu 63 %. Nous reviendrons sur ce point plus loin et rechercherons dans quelle mesure on aurait pu diminuer encore ce chiffre résiduel.

2°/. Intervalle entre la date de la mort et l'accouchement spontané.

WALKER (1954) rapporte que, dans la série de morts in utero qu'il a étudiée, l'accouchement s'est produit, dans 50 % des cas, au cours de la 1ère semaine qui a suivi la mort foetale, dans 25 % des cas entre le 8e. et le 30e. jour et dans 2 % des cas au cours du 2e. mois.

Nous avons trouvé respectivement, pour les différents intervalles considérés, 75 %, 10 %, 15 %, mais bien entendu ils sont évalués sur des nombres trop petits pour avoir une valeur statistique. Néanmoins, ils confirment l'opinion de WALKER.

C'est un argument pour ne pas déclencher l'accouchement avant d'avoir attendu au moins une dizaine de jours. Mais, dans un nombre non négligeable de cas, si le travail tarde à se déclencher, on peut être amené à intervenir ainsi que nous l'avons fait, et ceci nous l'avons vu, pour des raisons psychologiques quelquefois, mais surtout pour des raisons médicales :

- la possibilité de fibrinolyse, lors de l'expulsion d'oeuf mort, n'est pas exceptionnelle. Certains auteurs ont même soutenu que ces accidents seraient plus fréquents dans les cas de mort in utero par iso-immunisation, mais cette hypothèse n'a pas été prouvée.

II.- EXAMENS DES MORT-NÉS ET DES PLACENTAS .

A/. Mort-nés .

1°/ L'aspect général .

Nous n'avons pas retrouvé, dans la littérature, de statistique portant sur la fréquence de l'anasarque chez les mort-nés ; mais, de l'avis général, c'est la manière habituelle de mourir in utero dans l'iso-immunisation anti-Rh. (Certains ont même pu penser qu'elle en était la seule manière).

On pense aussi, généralement, que l'aspect d'anasarque de l'enfant ne se rencontre que tardivement, le plus souvent après 7 mois $\frac{1}{2}$.

Dans notre série, il y a une forte proportion d'anasarques (70 %) et seulement 30 % d'enfants d'aspect normal. Il se peut d'ailleurs que la macération ait fait disparaître, chez certains de ces derniers, oedèmes et épanchements.

La majorité des anasarques se trouve dans les derniers mois ; cependant, nous avons 4 anasarques au cours du 6e. mois et 1 enfant d'aspect normal au cours du 9e. mois.

On peut évidemment se demander si les enfants qui sont d'aspect normal sont morts du fait de la seule iso-immunisation ou pour d'autres raisons associées à l'incompatibilité Rh, mais nous n'avons pas retrouvé d'autres causes chez la mère.

2°/ Autopsie des mort-nés ;

- nous ne reviendrons pas sur l'examen anatomique du mort-né d'aspect normal mais une mention particulière nous semble devoir être faite à propos des anasarques.

- a) DAVID (1958), qui s'est particulièrement attaché à l'étude de ce syndrome, a montré que , si la rétention hydrique, au cours de l'anasarque par iso-immunisation anti-Rh, était bien généralisée, il existait cependant une réparti-

tion particulière des oedèmes, l'ascite étant toujours et de loin, l'élément prédominant. Nos observations sont en accord, nous l'avons vu, avec ces constatations.

b) Histologie .

BESSIS (1947), a signalé, dans le foie qui est augmenté de volume, des lésions de nécrose et, d'autre part, des cellules chargées de pigments biliaires. La congestion active de l'organe donne lieu à une dilatation considérable de tous les capillaires bourrés d'hématies et d'érythroblastes. Il existe également, en plein parenchyme, des îlots érythropoïétiques. Nous avons retrouvé ces mêmes aspects.

Nous n'insisterons pas sur les autres lésions viscérales propres à la maladie hémolytique et signalées dans la littérature : involution thymique, déplétion lymphoïde splénique, hypertrophie des îlots de Langerhans, que nous avons retrouvées aussi.

Mais il nous paraît capital d'insister sur l'aspect des surrénales des enfants nés en état d'anasarque ou de préanasarque sur lequel G. DAVID, J.C. LARROCHE & A. SENDER viennent d'attirer l'attention :

si les surrénales ne sont pas très augmentées de volume dans ces cas là, la surcharge graisseuse du cortex foetal est, de façon constante, considérable.

Il est intéressant aussi de revenir sur les lésions précoces du tubule rénal au sujet desquelles nous n'avons pas trouvé de références précises et qui mériteraient d'être reprises.

B./ Examen des placentas .

1°) Aspect .

L'aspect du placenta dans les iso-immunisations anti-Rh disent les auteurs classiques ne montre, en général, aucune particularité sauf en cas d'anasarque où il est augmenté de poids, oedémateux, pâle, "chair à saucisse"

Nous avons constaté les mêmes faits.

Le poids des placentas chez les anasarques varie de 450 g. pour le plus petit, chez un mort-né de 6 mois, à 2 kg.100 pour le plus gros, chez un enfant de 8 mois.

Nous avons aussi un placenta pesant 1.840 g. chez un enfant de 1.850 g. au 8e. mois.

2°) Histologie des placentas d'anasarques .

MARTIUS, (cité par M. LACOMME), signale la surface très étendue occupée par les villosités, qui sont augmentées en nombre, alors que les lacs sanguins, au contraire, occupent peu de place.

Il décrit deux aspects principaux :

- des villosités claires où prédomine l'oedème, avec en général des vaisseaux vides de sang,
- des villosités riches en cellules conjonctives ou en fibres où les vaisseaux sont nombreux.

D'autre part, il signale que les cellules de Langhans persisteraient anormalement.

SHRAMM insiste sur la richesse en cellules du collagène des axes mésenchymateux des villosités. Les vaisseaux foetaux sont nombreux, plus ou moins riches en érythroblastes.

SCHMIDT s'attache surtout à l'importance des foyers d'hématopoïèse intra et extra-vasculaires.

VITSE & J.C. MONNIER (1962), soutiennent qu'il n'existe pas d'iso-immunisation notable avec un placenta normal : l'hyper-vascularisation ne serait pas caractéristique de l'iso-immunisation, à l'encontre de l'oedème qui le serait, sans être, toutefois, pathognomonique.

Les lésions placentaires décrites par ces différents auteurs, oedème villositaire, richesse cellulaire des axes mésenchymateux, hypervascularisation, sont également celles qui ont été observées dans les autopsies de placentas d'anasarque de notre série.

III. LES SIGNES CLINIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE .

1°) Les signes de "toxémie" .

Ils sont considérés comme des symptômes fréquents au cours de l'iso-immunisation anti-Rh. Alors que chez des femmes non iso-immunisées leur fréquence est de 6 % (WALKER), JAVERT (1942) les trouve dans 30 % des cas d'anasarque foeto-placentaire.

M. LACOMME & Coll. (1957), M. MAYER (1957), ont insisté sur la relation possible entre iso-immunisation sévère et dysgravidie.

SCOTT les trouve dans 50 % des cas, SCHUMANN dans 62 % des cas.

Dans notre série, 13 grossesses sur 64 se sont compliquées de signes de toxémie (soit 20 %), mais il s'agirait dans les 13 cas de grossesses avec anasarque foeto-placentaire, si bien que nous les avons 13 fois sur 45, donc dans 30 % des cas d'anasarques, chiffre identique à celui de JAVERT. D'ailleurs, nous n'avons pas retrouvé les signes de toxémie signalés, dans les grossesses où l'enfant mort-né était d'aspect normal.

2°) L'excès de liquide .

Il n'existe pas dans la littérature de statistique portant sur la fréquence de ce signe qui nous paraît pourtant de valeur puisque nous l'avons trouvé 32 fois au cours de nos 64 grossesses, soit dans 50 % des cas ,

10 fois ce signe était associé à des signes de toxémie et

22 fois il existait isolément.

3°) Mouvements foetaux et bruits du coeur .

- Nous n'avons rien retrouvé de particulier dans la littérature au sujet des morts in utero par iso-immunisation.

La disparition des bruits du coeur est théoriquement le signe qui permet d'affirmer la mort foetale,

mais l'appréciation des bruits du coeur est parfois délicate : on peut ne pas les entendre du fait d'un excès de liquide ou, au contraire, croire les percevoir à tort. Dans notre série, on a cru les retrouver 5 fois alors que l'enfant était mort.

- Quant à l'appréciation des mouvements foetaux, les erreurs sont aussi fréquentes puisque 5 fois les femmes ont cru percevoir les mouvements alors que l'enfant était mort. Si certaines femmes anxieuses peuvent croire à tort à la disparition des mouvements, il y a des cas au contraire où les mouvements passifs de l'enfant peuvent faire croire à la mère que le fœtus est encore vivant. Cependant, dans certains cas, la diminution des mouvements foetaux semble précéder la mort et peut être un argument pour décider la provocation de l'accouchement.

IV. LES EXAMENS PARACLINIQUES .

1°) Les dosages hormonaux .

Pour HUNTER (1954), cité par SCOTT, la chute des 17 cétostéroïdes et du prénandiol serait assez fréquente en cas de mort fœtale et pourrait être un guide dans l'estimation du degré de l'atteinte de l'enfant au cours de l'iso-immunisation anti-Rh.

Pour BELING (1961), cité par SCOTT, une chute des oestrogènes indiquerait une modification placentaire et devrait faire craindre la mort prochaine du fœtus.

Enfin, SCOTT (1958), lui-même, soutient la valeur en cas d'anasarque d'un taux élevé des gonadotrophines.

M. LACOMME (1958), a constaté que les éliminations hormonales étaient le plus souvent normales ou ne s'écartaient pas plus de la normale que dans bien des cas de grossesses banales. Il dit avoir noté, chez quelques patientes, des taux un peu trop élevés de prénandiol, mais trop peu souvent pour que ce signe prenne de la valeur.

Sur 12 bilans hormonaux, 6 fois nous avons observé une chute de la folliculine. Des autres dosages

3°) La radiographie du contenu utérin .

Paul A. BISHOP, dans l'*American Journal of Roentgeneology Radium Therapy* (1961), à propos du diagnostic radiologique de l'anasarque foeto-placentaire, reprend la description classique du fœtus en bouddha, dont l'attitude s'explique par le volume de l'abdomen. Les bras sont étendus au lieu d'être collés au tronc, les jambes fléchies sont en abduction.

Le rachis devient rectiligne, sans doute à cause des grandes proportions du foie et de la rate.

Il existe d'autre part une horizontalité des côtes, du fait de la distension de l'abdomen par l'ascite et l'hépatosplénomégalie.

Enfin, la distance séparant le fœtus de l'utérus est plus importante que normalement à cause de l'épaisseur du placenta oedématié.

D'autre part, Paul A. BISHOP relate une technique spéciale à l'aide de rayons mous qui, chez un fœtus normal, ferait apparaître un liséré noir cernant le tronc et les extrémités. Or, ce liséré, qui serait dû à la graisse contenue normalement dans les tissus sous-cutanés du fœtus, disparaîtrait chez les anasarques par suite de l'oedème.

PIGEAUD, H. & Coll. (1959), attirent l'attention sur un phénomène contraire chez les enfants atteints de maladie hémolytique, un liséré sombre circonscrivant le crâne se rencontrerait dans 50 % des cas, alors qu'on ne le retrouverait que dans 6 % des cas chez des enfants pris au hasard.

Nous n'avons, pour les raisons que nous avons données, retrouvé que peu de radiographies. En dehors de l'attitude en bouddha, nous n'avons pas observé les faits précédemment décrits.

V. AGGLUTININES ET GROUPES SANGUINS .

1°) Discussion du taux des agglutinines .

a) Certains auteurs leur accordent une valeur indiscutable.

3°) La radiographie du contenu utérin .

Paul A. BISHOP, dans l'*American Journal of Roentgeneology Radium Therapy* (1961), à propos du diagnostic radiologique de l'anasarque foeto-placentaire, reprend la description classique du fœtus en bouddha, dont l'attitude s'explique par le volume de l'abdomen. Les bras sont étendus au lieu d'être collés au tronc, les jambes fléchies sont en abduction.

Le rachis devient rectiligne, sans doute à cause des grandes proportions du foie et de la rate.

Il existe d'autre part une horizontalité des côtes, du fait de la distension de l'abdomen par l'ascite et l'hépatosplénomégalie.

Enfin, la distance séparant le fœtus de l'utérus est plus importante que normalement à cause de l'épaisseur du placenta oedématié.

D'autre part, Paul A. BISHOP relate une technique spéciale à l'aide de rayons mous qui, chez un fœtus normal, ferait apparaître un liséré noir cernant le tronc et les extrémités. Or, ce liséré, qui serait dû à la graisse contenue normalement dans les tissus sous-cutanés du fœtus, disparaîtrait chez les anasarques par suite de l'oedème.

PIGEAUD, H. & Coll. (1959), attirent l'attention sur un phénomène contraire chez les enfants atteints de maladie hémolytique, un liséré sombre circonscrivant le crâne se rencontrerait dans 50 % des cas, alors qu'on ne le retrouverait que dans 6 % des cas chez des enfants pris au hasard.

Nous n'avons, pour les raisons que nous avons données, retrouvé que peu de radiographies. En dehors de l'attitude en bouddha, nous n'avons pas observé les faits précédemment décrits.

V. AGGLUTININES ET GROUPES SANGUINS .

1°) Discussion du taux des agglutinines .

a) Certains auteurs leur accordent une valeur indiscutable.

ALLEN, DIAMOND, RICHARD-JONES (1954) pensent que lorsque le taux d'agglutinines est supérieur ou égal à $1/1.000$, il y a 48 % de risques de mort foetale, tandis qu'il y en a seulement 4 % lorsque le taux est inférieur à $1/18$.

Pour KELSALL (1958), 95 % des morts foetales survinrent chez des femmes dont les taux d'agglutinines (dosés par test de Coombs indirect) étaient supérieurs ou égaux à $1/512$; il conseille de déclencher l'accouchement à la 35e. - 36e. semaine si le taux est supérieur ou égal à $1/512$.

à la 37e. - 38e. semaine si le taux est compris entre $1/128$ et $1/256$.

au-dessous de $1/64$, l'accouchement prématuré ne serait pas nécessaire.

Pour DICK & WRIENCH (1959), il y a une "dramatique" augmentation de la mortalité quand le titre atteint $1/128$; ils conseillent de déclencher l'accouchement à la 36e. semaine quand le taux d'agglutinine est égal ou supérieur à $1/128$!

TOVEY (1959) pense que si les taux d'anticorps sont élevés, le risque de mort foetale est de 30 %. La mort in utero ne s'observerait que lorsque le taux d'agglutinines (déterminé par le test indirect à l'antiglobuline) dépasserait $1/40$ pour une première atteinte foetale et $1/10$ si l'enfant précédent a été atteint.

Nous voyons que cet auteur ne se base pas seulement sur le taux des agglutinines pour évaluer le pronostic mais qu'il tient compte aussi des antécédents, nous y reviendrons ; il recommande la 35e. semaine pour le déclenchement quand le taux d'anticorps est élevé.

WIENER (1959), TOWNSEND (1961) accordent également aux taux d'agglutinines une valeur indiscutable.

b) Mais , beaucoup d'auteurs discutent leur valeur pour apprécier la gravité de l'atteinte foetale.

On peut voir des atteintes foetales sévères alors que leur taux est bas et inversement, les taux d'agglutinines peuvent être élevés alors que le fœtus est Rh négatif.

tif, chez des mères dont la sensibilisation est antérieure à la grossesse en cours.

La comparaison entre ces dosages d'agglutinines est d'ailleurs rendue difficile du fait que les résultats varient selon les laboratoires qui emploient des méthodes différentes.

HUNTER, M. LACOMME (1958) pensent que l'on ne peut trouver aucune concordance régulière entre le degré d'atteinte foetale et le taux des agglutinines, non plus que leur tendance à augmenter ou à diminuer lors d'examens répétés au cours de la même grossesse.

Cependant, nous avons trouvé :

4 fois des taux bas,
26 fois des taux moyens, et
31 fois des taux élevés (50 %).

Il semblerait donc que les risques de mort in utero soient nettement plus grands lorsque le taux des agglutinines est élevé que lorsqu'il est bas. Néanmoins, on ne peut écarter la possibilité de mort in utero dans ce dernier cas puisque nous avons eu ainsi 4 morts sur 64.

Il semble aussi que nous ayons trouvé plus fréquemment des taux élevés d'agglutinines lorsque l'enfant est atteint d'anasarque que lorsque l'enfant est d'aspect normal.

Quant aux variations des taux d'agglutinines au cours de la grossesse, nos constatations infirment leur valeur puisque :

24 fois, ils étaient stationnaires,
10 fois, ils avaient augmenté en fin de grossesse,
2 fois, ils avaient diminué.

5°) Discussion des groupes sanguins .

a) Compatibilité A.B.O. des couples.

De nombreux auteurs, LEVINE (1943), WIENER (1945)

BESSIS (1946), VAN LOGHEM & SPAANDER (1948, RACE et SANGER (1950), BRENDEN (1955), DAVIDSON (1958), ont remarqué que les parents d'enfants atteints de maladie hémolytique étaient plus souvent compatibles dans le système A.B.O. que des couples pris au hasard. Chez ces derniers, en effet, on a :

65 à 66 % de couples compatibles,

34 à 35 % de couples incompatibles,

tandis que LEVINE (1958), dans sa statistique chez des femmes iso-immunisées contre le facteur Rh, trouve :

80,8 % de couples compatibles,

19,2 % de couples incompatibles.

Dans notre série de 59 ménages ayant eu un mort-né, nous retrouvons cette même différence ; il y a une proportion de 17 % de ménages incompatibles dans le système A.B.O. alors que dans une population normale, on s'attendrait à en trouver 33 % : la différence est très significative.

Cette constatation s'explique si l'on admet que la femme enceinte est sensibilisée par les globules rouges de son foetus passés dans sa propre circulation : des hématies Rh positif compatibles au point de vue A.B.O. survivraient plus longtemps dans la circulation maternelle que des hématies Rh positif incompatibles au point de vue A.B.O. et seraient ainsi plus longtemps antigéniques.

Mais, nous avons cherché à savoir si dans nos cas, représentant les formes d'iso-immunisation les plus sévères, il y avait une plus forte proportion de couples compatibles que dans un lot d'iso-immunisation comportant à la fois des formes sévères, des formes moyennes et des formes bénignes.

Nous avons repris les 943 cas d'iso-immunisation vus à Baudelocque pendant la même période (du 1er janvier 1955 au 1er janvier 1963) ; nous avons pu savoir les groupes de 706 couples : 132 sont incompatibles. Nous trouvons donc 19 % de ménages incompatibles dans ce lot témoin.

Comparée à la population normale (33 %), la différence est très significative puisque la probabilité de trouver un tel résultat, du seul fait du hasard, est inférieure à 1/1.000 .

Mais, si nous comparons notre chiffre de 17 % de ménages incompatibles, trouvé dans les 61 familles où nous avons nos 65 mort-nés, à celui de 19 % trouvé dans les 706 familles avec iso-immunisation anti-Rh, que nous avons vues dans le Service pendant la même période, nous ne trouvons plus une différence significative.

Il ne semble donc pas qu'il y ait de rapport entre une gravité plus grande de l'iso-immunisation et la compatibilité du couple dans le système A.B.O., comme nous avons pu en soulever l'hypothèse.

b) Compatibilité A.B.O. entre mère et enfant.

JOUVENCEAUX trouve, chez les mères iso-immunisées, une augmentation de la fréquence de compatibilité entre mère et enfant, dans le groupe A.B.O., encore plus significative que l'est celle entre les parents.

Chez des groupes pris au hasard, on trouve normalement entre mère et enfant :

80 % de groupes compatibles,

20 % de groupes incompatibles.

Or, il constate, chez les femmes iso-immunisées

90,1 % de groupes compatibles,

9,9 % de groupes incompatibles.

Nous n'avons, dans notre étude, trouvé que des enfants compatibles avec leur mère dans le système A.B.O. mais nous n'en pouvons pas tirer argument, car nous n'avons que 16 cas.

c) Génotype du père .

RACE & SANGER (1950) disent que parmi les individus Rh positif pris au hasard, on a :

- 42,1 % d'homozygotes
- 57,9 % d'hétérozygotes.

Au cours de l'iso-immunisation,
pour MURRAY (1957), on trouve :

- 60,7 % de pères homozygotes
- 39,3 % de pères hétérozygotes.

pour JOUVENCEAUX,

- 60,3 % d'homozygotes
- 39,7 % d'hétérozygotes.

pour nous,

- 53,6 % d'homozygotes
- 46,4 % d'hétérozygotes.

Le calcul statistique montre que la différence entre nos chiffres et ceux de JOUVENCEAUX et MURRAY n'est pas significative.

Mais l'étude de nos génotypes, en particulier le nombre de R O, nous incite à la prudence pour nous référer à une fréquence de population anglo-saxonne prise au hasard, telle celle de RACE & SANGER.

En tout cas, bien que nous ne puissions la chiffrer, l'augmentation du nombre d'homozygotes est patente, d'autant que si il y a une erreur dans le nombre de nos hétérozygotes elle ne peut être qu'en plus.

VI. LES ANTECEDENTS .

1°) Le rang de grossesse .

Tous les auteurs s'accordent à penser que l'on ne voit pas d'atteinte par maladie hémolytique, lors d'une première grossesse, chez des femmes qui n'ont pas, auparavant, eu de transfusion hétérogroupée.

A l'occasion de ces morts in utero nous renouvellerons la mise en garde contre les transfusions non

groupées et souvent non absolument indispensables chez la femme ou la petite fille.

2°) Le rang de l'atteinte .

Depuis qu'on avait groupé sous le terme d'érythroblastose les syndromes d'anémie d'ECKLIN, d'ictère grave et la maladie de SCHRIDDE, il était classique d'admettre que l'atteinte hémolytique allait en s'aggravant avec chaque grossesse : la mort in utero, maladie des derniers nés devait donc logiquement être précédée, lors des grossesses antérieures, de formes bénignes puis d'ictères graves.

Les premiers, DAVIES, GERRARD & WATERHOUSE en 1953 puis WALKER & MURRAY en 1956 s'élevèrent contre cette conception. Ils montrèrent que l'on pouvait avoir une atteinte sévère, un mort-né, comme première manifestation d'une iso-immunisation maternelle.

Ces mêmes auteurs, ainsi qu'ALLEN & DIAMOND (1957), que WALSH & WARD (1959), ont également soutenu l'idée que la maladie hémolytique a tendance à se répéter sous la même forme clinique chez les enfants d'une même famille.

- Il y aurait des familles à mort-né,
- et des familles, par contre, où les atteintes se répéteraient sous des formes légères ou moyennes.

Aussi, WALKER & MURRAY conseillent-ils de déclencher l'accouchement

- à la 35e. semaine chez toute femme immunisée ayant eu 1 mort-né et dont le mari est homozygote
- et à la 32e. semaine s'il y a eu dans les antécédents 2 (ou plus) mort-nés, ou plus de 2 enfants nés vivants mais sévèrement atteints.

Nous avons trouvé dans notre étude, à l'appui de chacune de ces hypothèses, un certain nombre de faits :

a) la maladie peut débiter dans la famille par un mort-né : nous avons, dans 19 familles, 19 mort-nés en première atteinte sur nos 65 mort-nés (30 %).

b) Il y a des familles où, après une première atteinte grave (soit enfant né vivant mais très sévèrement atteint, soit mort-né), la maladie se répète sous la forme grave.

Nous avons retrouvé, en effet, dans cette dernière catégorie 37 familles sur 61 :

- 14 familles où il y avait déjà 1 mort-né auparavant,
- 23 familles avec des enfants nés vivants, sévèrement atteints.

On compte dans ces 37 familles, 72 enfants dont 22 mort-nés, 46 enfants nés vivants mais sévèrement atteints et seulement 4 enfants ayant une atteinte légère, chiffre minime sur un total de 72 enfants.

c) Mais, dans notre série, la théorie de la répétition d'une atteinte légère à chaque grossesse après un premier enfant peu atteint, s'est trouvée en défaut 5 fois.

3°) En terminant cette étude des antécédents, nous avons cherché si l'on pouvait, d'une façon générale et dans une certaine mesure, prévoir la date de la mort foetale d'après l'étude des antécédents et cela, soit en regardant à quelle date est mort le fœtus précédent dans les familles où il y a eu plusieurs mort-nés, soit d'après le rang d'atteinte de l'enfant.

WALKER & MURRAY, en effet, insistent sur le fait qu'il y a un rapport entre la date de la mort foetale et les antécédents : pour un premier enfant atteint, elle serait tardive, se situant dans 80 % des cas au cours des 5 dernières semaines ; par contre, dans les familles où il y a déjà eu 2 mort-nés, l'enfant à naître aurait peu de chance de vivre au-delà de la 33^e. semaine.

a) Nous avons étudié, dans les 64 grossesses, la variation de la date de la mort foetale en fonction du rang d'atteinte.

Rang d'atteinte	Date de la mort foetale			
	6e. mois	7e. mois	8e. mois	9e. mois
1e. atteinte	1	3	6	6
2e. atteinte	3	8	9	3
3e. atteinte		4	5	2
4e. atteinte	1	3	3	
5e. atteinte	1			1
6e. atteinte	1	1		
7e. atteinte	1			

Nous voyons sur ce tableau que lorsque la mort foetale frappe le premier enfant atteint, elle est en effet le plus souvent tardive.

Nous avons 6 mort-nés dans le 9e. mois et 3 dans la dernière semaine du 8e. mois. Soit en tout 9 mort-nés (50 %) mourant dans les 5 dernières semaines en cas de première atteinte.

b) Dans les familles où les mort-nés se répètent (nous en avons 11), la date de la mort a tendance à être de plus en plus précoce à chaque grossesse.

Voir tableau page suivante.

Nombre de familles	Date de la mort foetale		
	1er mort-né	2e. mort-né	3e. mort-né
1	9 mois	8 m. $\frac{1}{2}$	5 m. $\frac{1}{2}$
2	9 m.	8 m. $\frac{1}{2}$	7 m. $\frac{3}{4}$
3	8 m. $\frac{1}{2}$	8 m.	
4	8 m.	5 m.	
5	8 m.	7 m.	6 m.
6	8 m.	7 m.	6 m. $\frac{1}{2}$
7	7 m. $\frac{1}{2}$	5 m.	
8	7 m. $\frac{1}{2}$	6 m.	
9	7 m.	6 m.	
10	7 m.	7 m.	
11	5 m. $\frac{1}{2}$	5 m. $\frac{1}{2}$	

III PARTIE .

De nombreuses thérapeutiques ont été tentées pour éviter la mort in utero, en particulier la corticothérapie ainsi qu'y ont récemment insisté M. LACOMME & collaborateurs.

Mais leur efficacité n'est pas absolument démontrée et, de toute façon, elles n'ont été préconisées que pour éviter les morts précoces et essayer de prolonger la vie foetale jusqu'à une date où peut être raisonnablement envisagé la provocation de l'accouchement.

Cet accouchement prématuré provoqué ne peut évidemment éviter que les morts tardives, mais nous avons vu qu'elles étaient les plus nombreuses, et qu'en l'utilisant assez largement, le chiffre des morts tardives au cours de la grossesse était tombé de 63 % à 16 %.

Cependant, ce chiffre même de 16 % est encore un échec : il traduit qu'on n'a pas su prévoir la mort du fœtus dans 11 cas. Il importe donc de reprendre l'étude de ces cas et de faire la critique de la conduite adoptée pour chercher à améliorer les indications de l'accouchement prématuré.

Jusqu'à présent, la conduite à Baudelocque a été essentiellement guidée par l'étude des antécédents et, en dehors des cas de femmes sensibilisées par hétérohémothérapie, on est resté fidèle à la théorie classique qui dit que la maladie débute par une atteinte légère et s'accroît à chaque nouvelle grossesse. Or, nous avons vu que, dans notre série, de nombreux cas infirment cette théorie.

On a assez peu tenu compte des agglutinines sauf cependant dans le cas d'anticorps bloquants. Or, nous avons vu que, non seulement dans les cas de bloquants mais aussi dans ceux où il y a une discordance entre les taux d'agglutinines en solution saline et sérum humain, la date de la mort in utero était précoce 21 fois sur 23 avant le 8e. mois.

Pour la date du déclenchement, on a essayé d'éviter une trop grande prématurité et d'attendre 8 mois, sauf dans les cas où l'on notait dans les antécédents une mort foetale par iso-immunisation anti-Rh avant 8 mois.

Or, en suivant cette conduite dans 11 cas de notre série, la mort s'est produite dans les 4 dernières semaines.

Pourquoi n'est-on pas intervenu chez ces femmes à la fin du 8e mois ?

- 2 femmes sont venues trop tard à la consultation alors que leur enfant était déjà mort. Chez l'une et l'autre, on aurait, d'après notre règle de conduite, préconisé l'accouchement prématuré. L'une avait dans ses antécédents 1 mort-né et l'autre 1 enfant gravement atteint exsanguino-transfusé à la naissance.

- 1 n'est pas venue pour le déclenchement alors que celui-ci avait été décidé.

Son taux d'agglutinines était à 1/128 à 7 mois ½. Elle avait eu un enfant très atteint, exsanguino-transfusé auparavant.

- Pour 1, nous avons été pris de court.

L'enfant est mort quelques jours avant 8 mois, date qu'on s'était fixée pour le déclenchement. Cette femme avait un taux d'agglutinine à 1/128 à 7 mois ½. Dans ses antécédents, 2 enfants atteints et décédés dans les premiers jours malgré le traitement. A 7 mois ½ on avait constaté un excès de liquide et la femme accusait une diminution des mouvements foetaux.

Ainsi, pour 4 sur 11, on aurait pu, avec notre conduite habituelle, éviter peut-être la mort in utero.

Mais pour les 7 autres femmes, il s'agissait d'enfants premiers atteints et c'est parce que premier atteint qu'on avait renoncé à l'accouchement prématuré.

- Chez l'une d'entre elles, cependant, nous aurions pu avoir l'attention attirée par l'existence de signes de toxémie apparus à 7 mois ½ :

- . prise de poids de 12 kgs à 7 mois,
- . oedème permanent,
- . vomissements,
- . tension artérielle à 13/8 .

Mais, chez les 6 autres femmes, aucun des signes cliniques que nous avons étudiés n'avaient été constatés et les taux d'agglutinines étaient respectivement pour chaque femme à 1/1, 1/8, 1/16, 1/16 et ne pouvaient faire prévoir le gravité de l'atteinte.

Pour 1 de ces 6 femmes, les agglutinines n'étaient apparues que très tard, au 9e. mois, lors de la dernière consultation (1/1 en sérum humain) alors qu'à deux examens antérieurs, aux 7e. et 8e. mois, les recherches avaient été négatives.

Ce problème de l'enfant premier atteint est donc très important,

et pourtant, on ne peut préconiser l'accouchement prématuré chez toutes les femmes iso-immunisées !
Sur quels autres examens pourrait-on se baser pour juger de la gravité de l'atteinte foetale ?

Certains ont été préconisés qui n'ont pas été employés régulièrement à Baudelocque :

a) des signes indirects :

- taux des réticulocytes dans le sang de la mère,

b) et des signes directs :

- ovulaires : (ponction amniotique),
- foetaux : électrocardiogramme foetal.

a/. Le test réticulocyttaire.

De nombreux auteurs lui accordent de l'importance:

- . KONDI, V.; IACOBESCO, A. & BALAN, S.T.(1956)
- . MOULINIER, J. (1958).
- . JOUVENCEAUX, A.; BRIZARD, C.P.; MICHAUD, D. & REVOL, L. (1959).

Alors que les taux normaux physiologiques d'érythrocytes chez les femmes enceintes sans iso-immunisation sont inférieurs à 1,8 % dans le sang périphérique, en cas d'iso-immunisation, les taux seraient supérieurs à ce chiffre. MOULINIER définit un index réticulocytaire maternel (I.R.M.) qui est le rapport entre le nombre de réticulocytes observé chez la femme avec immunisation anti-Rh et le nombre de réticulocytes trouvé chez la femme enceinte normale, entre le 6e. mois de la grossesse et le terme.

Si l'I.R.M. est > 1 , l'atteinte hémolytique du fœtus est probable, à condition qu'il n'y ait aucune cause hématologique maternelle susceptible de provoquer cette réticulocytose et MOULINIER, dans son analyse de 168 grossesses, dit que la prédiction fut exacte dans 90 % des cas. Cette méthode mériterait donc d'être retenue pour prévoir la maladie hémolytique au stade prénatal et décider on non de l'accouchement prématuré

b/. La ponction amniotique.

- Certains auteurs ont cherché à connaître, dans ce liquide, grâce à des cellules de desquamation, le groupe du fœtus.

Cette recherche avait été tentée par M. BESSIS, LACOMME & MAYACOS en 1948 mais ces auteurs l'avaient abandonnée.

Elle a été reprise par FREIESLEBEN (1958)
et par DUCOS, BROUSSY, BAUX (1958).

Il semble qu'il soit relativement facile de retrouver le groupe du fœtus pour le système A.B.O., mais qu'il soit très difficile de préciser le groupe Rh et, dans leur ensemble, les résultats ne sont pas concluants.

D'autres auteurs ont cherché à mettre en évidence une substance Rh soluble dans le liquide.

D'abord, WALKER, W. & BAILEY, B.M. (1958),
WITCHSKY,
TOWNSEND (1961).

Certains la retrouvent en petite quantité, d'autres ne la retrouvent pas.

- Enfin, WALKER, A. H. C. ; JENNISON, R. F. se sont attachés aux anticorps et dans leur dernier article de novembre 1962, affirment : "leur dosage dans le liquide amniotique permet des prévisions exactes dans 72 % des cas. Le taux critique est à 1/32".

- Plus intéressantes sont les tentatives de dosages de la bilirubine dans le liquide de ponction.

- BEVIS, le premier (1950-1952) trouve qu'un taux élevé de bilirubine dans le liquide amniotique, associé à un taux élevé de fer hématique, est de mauvais pronostic.

- WALKER (1957), MACKAY (1961), utilisent la spectrophotométrie pour déceler la bilirubine et fournissent des preuves sur sa valeur.

- M. MAYER, P. GUERITAT et P. DUCAS, et S. LEWI (1961), ont repris ces recherches et concluent, au terme d'une étude portant sur 84 grossesses, que l'examen spectro-photométrique du liquide amniotique permet de prévoir, avec une grande précision, le degré de l'atteinte hémolytique de l'enfant in utero.

- Pour WALKER & JENNISON (nov. 1962), l'étude de la bilirubine est plus précise que le taux d'anticorps; ceci s'expliquant du fait que l'élévation du taux des anticorps peut être due à une grossesse précédente, alors que le taux de la bilirubine dépend de la grossesse en cours.

. L'étude qualitative de la bilirubine permettrait des prévisions exactes dans 91 % des cas, à condition d'être faite à la 35e. semaine ; en effet, plus tard, elle disparaîtrait du liquide.

. Quant à l'étude quantitative, elle permettrait de préciser le taux critique de 0,2 mg/100 - au-dessus de ce taux, il s'agirait de formes graves dans 87 % des cas.

Que penser de cette ponction amniotique ?

. Il est indéniable que l'étude du liquide amniotique

paraît intéressante, elle permettrait de déceler les atteintes graves et de ne déclencher l'accouchement prématurément que dans ces cas.

Mais elle présente des inconvénients. On lui a reproché :

- . d'être imprécise parfois : ainsi, on peut avoir un taux nul d'agglutinines au 7e. mois sans que cela soit définitif,
- . mais surtout de pouvoir être dangereuse, non pas tant en provoquant une montée des anticorps chez la mère, qu'en risquant d'entraîner la mort du fœtus (même s'il n'est pas atteint de maladie hémolytique),
- . et peut-être de pouvoir être dangereuse chez la mère (embolie amniotique possible).

A Baudelocque on s'est jusqu'à présent refusé, pour ces raisons, à recourir à la ponction amniotique et on a préféré risquer de déclencher des enfants Rh positif mais peu atteints et même (lorsque le père est hétérozygote) des enfants Rh négatif (M. LACOMME 1958).

L'électrocardiogramme foetal reste l'examen qu'on voudrait pouvoir employer car il est anodin pour la mère et l'enfant et on souhaite qu'il soit un examen d'avenir.

Malheureusement, pour l'instant, il reste d'intérêt limité car il n'apporte une certitude que lorsqu'il est positif : on peut dire alors que l'enfant est vivant. Par contre, lorsqu'il est négatif on ne doit pas en conclure à la mort du fœtus.

Quant aux anomalies de tracé qu'on aimerait qu'il nous inscrive en cas de souffrance foetale pour nous guider dans la décision du déclenchement du travail et de sa date, elles sont actuellement encore du domaine des souhaits.

C O N C L U S I O N S .

De l'étude de 64 grossesses qui se sont terminées par une mort foetale chez des femmes iso-immunisées contre le facteur Rh, il apparaît que :

1°/. L'anasarque foeto-placentaire est l'aspect le plus fréquemment rencontré : 45 fois sur 65 mort-nés (70 %). Il peut se manifester plus tôt qu'il n'était classique de le dire (4 au cours du 6e. mois).

2°/. Pendant la grossesse, le titre des agglutinines ne peut, à lui seul, servir d'indication de la gravité de l'atteinte foetale, néanmoins le nombre de morts in utero est nettement plus grand lorsque le titre est élevé (31 morts avec un titre au-dessus de 1/64) que lorsqu'il est bas (4 morts avec un titre au-dessous de 1/4).

3°/. On ne peut pas négliger les signes cliniques tels que les signes de toxémie (nous les avons rencontré 13 fois lors d'anasarques), non plus que l'existence d'un hydramnios : nous l'avons rencontré 52 fois sur 64 (50 %).

4°/. La pratique de l'accouchement prématuré à la Maternité Baudelocque a permis d'abaisser de façon notable le taux des morts tardives qui sont les plus fréquentes lorsqu'on laisse aller la grossesse à terme (elles représentent de 50 à 75 % de la totalité des morts in utero par iso-immunisation anti-Rh). Notre chiffre de 16 % s'oppose à celui de 63 % retrouvé dans une statistique antérieure à Baudelocque.

5°/. Ce chiffre de 16 % devrait s'abaisser encore. Il semble, en particulier, qu'il faille modifier notre appréciation du risque couru par le premier enfant atteint d'une fratrie, même lorsque la sensibilisation maternelle a été acquise en dehors de toute hétérohémothérapie. En effet, sur ces 11 morts foetales (16 %) au cours du 9e. mois nous avons eu 7 enfants "premier atteint".

Vu le Doyen :
L. BINET

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

Vu le Président :
M. LACOMME

B I B L I O G R A P H I E .

- ALAMOVITCH, R.
L'anasarque foeto-placentaire non liée à l'incompatibilité Rh.
Thèse Paris, 1962.
- ALLEN, F.H.; DIAMOND, L.K. & RICHARDSON-JONES, A.
Erythroblastosis fetalis : the problem of still-birth.
New England Journal of Med., 251, Sept.16, 1954, 453-459.
- ALLEN, F.H.
Induction of labour in the management of erythroblastosis fetalis.
Quart. Rev. Pédiat. 12, 1-5, 1957.
- ALLEN, F.H. & DIAMOND, L.K.
Erythroblastosis fetalis.
New England J. of Med., 257, 1957.
- ARMITAGE, P. & MOLLISON, P.L.
Further analysis of controlled trials of treatment of haemolytic disease of the new-born.
J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 60, 605, 1953.
- BAUX, R.; FEVRIER, Y.; DUCOS; BIERME, J. & COMBEL, R.
Anasarque foeto-placentaire par iso-immunisation au facteur Rh. Diagnostic par amniographie et détermination du groupe foetal avant la naissance.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.de Langue Française, 10, 1, 100, 1958.
- BEVIS, D.C.A.
Composition of liquor amnii in haemolytic disease of the new-born.
Lancet, 2, 443, 1950
- BEVIS, D.C.A.
The antenatal prediction of haemolytic disease of the new-born.
Lancet, 1, 395, 1952.
- BOGGS, T.R. & ABELSON, N.
An early and reliable guide in the prognosis and management of erythroblastosis fetalis.
Am. J. Dis. Child., 88, 506, 1954.

- BOREAU, Th. & DAVID, G.
La maladie hémolytique périnatale.
Rev. du Praticien, 8, 1, 55, 1958.
- BOUSSY ; DUCOS & BAUX.
Mise en évidence des antigènes du système Rhésus dans les cellules de désquamation foetales obtenues par ponction amniotique.
C.R. des séances de la Soc. de Biol., 152, 4, 671 - mars 1958.
- BRENDEMOEN, O.J.
Some factors influencing Rh immunisation during pregnancy.
Acta Path. Microb. Scand., 69, 4, 882, 1955.
- BROCHIER & GABRIEL.
Souffrance et mort du fœtus in utero.
Encyclopédie 1956.
- CHOWN, B.
The place of early induction in the management of erythroblastosis fetalis.
Canad. Med. Ass. J., 78, 4, 252; 1958.
- CHOWN, B. & BOWMAN, W.D.
The place of early delivery in the prevention of fetal death from erythroblastosis.
Pediatrics Clin. North America, 5, 279, 1958.
- CRAVFORD.
A study of placental.
J. Obst. Gyn. Brit. Empire, 66, 885, 1959.
- DAVID, G.; LARROCHE, J.C. & SENDER, A.
Aspects des surrénales dans la maladie hémolytique du nouveau-né. Confrontation anatomo-clinique.
Sous presse.
- DAVID, G.
Les anasarques foeto-placentaires par incompatibilité sanguine.
Gyn. et Obst. : T 57, n° 4, 362-379, 1958.

- DAVIDSON, I. ; STERN, K. & MACKEVICIVTE, M.
Relationship of the A.B.O. system to Rh sensitization
in pregnancy.
Proc. 6th Congress Internat. Soc. Blood Transf.
Boston, 1956.
Karger, Basel, New York, 1958.
- DAVIES, B.S. ; GERRARD, J. & WATERHOUSE, J.A.H.
The pattern of haemolytic disease of the new-born.
Arch. Dis. Child., 28, 246, 1953.
- DIQUE, J.C.A. & WIENCH, D.L.
Erythroblastosis fetalis : a survey of three hundred
and twenty eight cases.
J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 66, 251, 1959.
- EVANS, T.N.
Preterm delivery of erythroblastotic infants..
Am. J. Obst. Gyn., 72, 312-322, 1956.
- FISHER.
Influence of selective induction of labour on
mortality in haemolytic disease of the new-born.
Brit. Med. J., I, 615, 1957.
- FREISLEBEN, E.
Prognosis of erythroblastosis in relation to maternal
history and antibody titer.
5° Congrès Soc. Inter. Transf. Sang., Paris, 1954.
Croutzet imp. Paris, 1955.
- FREISLEBEN, E.
Determination of fetal blood groups before birth.
Proc. 6th Congress Intern. Transf. Boston, 1956 - 27.
- GOLMARK, C. ; BARRON, D. & Coll.
Le diagnostic précoce de la souffrance foetale par
les méthodes cliniques et électrocardiographiques.
New York State J. Med., 1er juin 1957, 57, n° 11,
1925-1936.
- GORDON, R.R.
Taux d'anticorps Rh et mortalité foetale.
Proc. Roy. Soc. Med., nov. 1961, 54, n° 11, 1015.

HONN, E.H.

Les tracés de l'E.C.G. foetal avant la mort.
Am. Journ. Obst. Gyn., juil. 1959, 78, n°1, 47-56.

HUBINONT, P.O.

Hydrops foeto placentaire et mort tardive du foetus in utero.

Bull. Soc. Royale Belge de Gyn. et Obst., T.28,
n° spécial, pp.30-48.

HUNT, A.L.C.

Comparison of Rh antibody titre and avidity as a guide to prognosis in haemolytic disease of the newborn.

J. Med. Lab. Techn., janv. 1959.

KELSALL, G.A. & VOS, G.H.

Les morts foetales et néo-natales dues à une sensibilisation par le facteur Rh.

Med. J. Aust., 19 fév. 1955, 42, n° 8, 261-263.

KELSALL, G. A. & VOS, G.H.

Premature induction of labour in the treatment of haemolytic disease of the newborn.

Lancet 2, 1955, 161-164.

KELSALL, G.A., VOS, G.H. & KIRK, R.L.

Case for induction of labour in treatment of haemolytic disease of the newborn.

British Med. J., août 1958, 468-473.

KONDI, V. & IACOBESCO, A.

A new test for detection of iso immunisation in pregnant women.

Roumanian. Med. Review, january-march 1957.

KONDI, V., IACOBESCO, A., & BALAN, S.T.

L'importance du test reticulocytaire dans la prédiction de la maladie hémolytique périnatale.

Nouvelle Revue Française d'hématologie, vol. 2,
n° 6, nov-déc. 1962, 919-920.

LACOMME, M., BOREAU, TH. & DAVID, G.

La prévention de la mort foetale et de l'ictère nucléaire au cours de la maladie hémolytique par incompatibilité Rh.

RIO de JANEIRO, Revista de Ginecologia e Obstetricia, Ano LI, Vol. 100, n° 1, 1957.

- LACOMME, M., SUREAU, Cl. & REMOND, A.
Recherches d'électrocardiographie foetale au cours
de la gestation et du travail.
Rev. Neurologique, 1957, 96, 6, 506.
- LACOMME M.
Sur la mort tardive du foetus in utero par incompati-
bilité sanguine et sur sa prophylaxie.
Bull. de la Soc. Royale Belge de Gynécologie et
Obstétrique, n° spécial, annexe 1958, T. 28, 17-29.
- LACOMME, M.
Sur la mort tardive du foetus in utero par incompati-
bilité sanguine et sur la prophylaxie.
BRUXELLES Med. 8 fév. 1959, 39, n° 6, 189-202.
- LACOMME, M. & BOREAU, Th.
Prophylaxie de la mort in utero dans les incompati-
bilités sanguines foeto-maternelles du système Rh.
Médecine et Hygiène, XVIIe. année, GENEVE, n°431,
30 mai 1959.
- LACOMME, M.
Considérations sur les causes de la mortinatalité
et de la mortalité périnatale.
Bull. de l'Acad. Royale de Méd. de Belgique, Ve.
série, T. XXV, n° 5, 310-331, 1960.
- LACOMME, M., BOREAU, Th., HAKIME, A. & PINON, F.
La corticothérapie chez 44 femmes enceintes pré-
sentant une iso-immunisation anti Rh sévère.
Analyse des résultats.
Gyn. et Obst., Paris, T. 62, n° 1, 27-45, 1963.
- LEPAGE, F., BOESWILLWALD, M. & BERNARD, G.
Etude comparative de 2 statistiques d'iso-immuni-
sation Rh et des indications de l'accouchement
prématuré provoqué.
Rev. Fr. de Gyn. et Obst., Année XLIX, n° 5-6, 1954.
- LINDGREN, L., NORMANN, P. & VIBERG, L.
The causes of perinatal death.
Act. Obst. Gyn. Scand., 41, 268-280, 1962.
- MACKAY, E.V.
The management for iso immunised pregnant women
with particular reference to amniocentesis.
Aust. N.Z. J. Obst. Gyn. I, 78-1961.

MAYER, M.

Le dépistage prénatal de l'iso-immunisation Rh.
Corrélations cliniques et biologiques avec la dys-
gravidie.

8e. journée d'étude sur le nouveau-né et le
nourrisson, PARIS , Oct. 1957.

MAYER, M., GUERITAT, P., DUCAS, P. & LEWI, S.

L'examen du liquide amniotique, élément essentiel
du pronostic anténatal de l'érythroblastose.
foetale.

Presse Méd., Déc. 1961, n° 54.

MITTIGA, M., POZZI, V., & AMARUTO, G.

L'incompatibilité materno-foetale dans les systèmes
Rh et ABO: mortalité prénatale.

Cli. Obst. Gyn., mai 1961, 63, n°5, 236-242.

MOHN, J.F. & WITEBSKY, E.

The occurrence of water soluble Rh substance in
body secretion.

New-York State J.M. 48, 287, 1948.

MOLLISON, P.L. & WALKER, W.

Controlled trials of the treatment of haemolytic
disease of the newborn.

LANCET I, 1952, 429-433.

MOULINIER, J.

La prédiction de la maladie hémolytique périnatale.

Rev. d'Hémat. 15, 275, 1960.

MULLER, P., ESCHBACH, J. & SCHNICK, J.

E.C.G. foetal: Réflexions au sujet de 140 tracés.

Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Nov-Déc. 1960, 12,
n° 5, 624.

MURRAY, S.

The effect of Rh Genotype on severity in haemo-
lytic disease of the new born.

Brit. J. Haemat. 3, 143, 1957.

PAUL, A. & BISHOP.

Diagnostic radiologique de l'anasarque foeto-
placentaire.

Am. Journ. of Roentgenology Radium Therapy,
sept. 1961, vol. 86, n° 3.

- PECKHAM, J.R.C.H. & MIDDLEBROOK, J.R.L.F.
La mort intra uterine du foetus par iso-sensibilisation Rh et hypofibrinogenemie.
Am. J. Obst. Gyn., mars 1953, 65, n° 3, 644-650.
- PIGEAUD, REVOL, L., FAVRE-GILL, J., BRUEL & ITHIER.
Fibrinolyse pathologique mortelle au cours d'une grossesse arrêtée du fait d'une immunisation anti-Rh.
LYON Méd., 20 mai 1951, 184, n° 20, 333-338.
- PIGEAUD, H., & GABRIEL, H.
Interruption prématurée thérapeutique de la gestation en cas d'iso-immunisation anti-Rh.
Gyn. & Obst., T. 54, n° 2, 1955, 202-208.
- PIGEAUD, H. & GABRIEL, H.
Traitement de la maladie hémolytique péri-natale.
Pédiatrie, T. XIII, n° 3, 1958, 251-257.
- PIGEAUD, H., NEUMANN, E., & CONTIC.
Un signe radiologique nouveau mis en évidence au voisinage du terme chez les foetus de mère présentant une iso-immunisation anti-Rh.
Bull. Féd. Soc. Gyn. & Obst., Langue Française, 11, 376, 1959.
- PUGLIELLI, A. & PIZZO-FERRATO, A.
Polymortalité foetale chez un sujet immunisé.
Clin. Obst. Gin. Fév. 1957, 59, n° 1, 27-37.
- POTTER, E.
The outlook of future pregnancies in women immunized to Rh.
Am. J. Obst. Gyn. 75, 348-356, 1958.
- RACE, R.R. & SANGER, R.
Blood groups in man.
2nd Ed. Blackwell Scientific Public. OXFORD, 1954.
- REYGAERTS, J., HILDEBRAND, W. & MONTAUBAN VAN SWIJNDREGT.
Tracés de tachyarythmie foetale in utero. Réalité ou artefact ?
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1961, 13, n° 4bis, 572-576.

SENDER, Alfred, Guy.

Thèse Médecine, Paris 1963. Maladie hémolytique du nouveau-né. Confrontation de l'aspect macroscopique et histologique des surrénales avec la gravité de la maladie.

SUNDAL, A.

Erythroblastosis fetalis : A survey of 49I consecutive cases of Rh-immunisation in pregnancy. Acta Paediatrica, Vol. 51, Juin 1962, Suppl.135, 203-218.

SUREAU, C. & TROCELLIER.

Un problème technique d'électrocardiographie foetale.

J. Gyn. Obst., T. 60, n° 1, 43, 1961.

TOVEY, G.H.

Prévention of stillbirth in Rh haemolytic disease. LANCET 2, 521-524, 1959.

TOWNSEND & MACKAY.

Induction of labour in the Rh immunized patient.

J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 68, 382, 1961.

TRICOMI, V. & KOHL, S.G.

Fetal death in utero.

Am. J. Obst. Gyn., 74, 1092-1097, 1957.

VAN LOGHEM, J.J. & SPANDER, J.

Influence de l'incompatibilité ABO sur l'antagonisme Rh.

Rev. d'Hemat., 3, 276, 1948.

VAUGHAN, V.C.

Management of haemolytic disease of the newborn infant.

Pediatrics, 54, 586, 1959.

VERGER, P., MARTIN, Cl., DUBECQ, J.P., KERMAREC, Y., & LOMAZZI, R.

Etude pathologique et thérapeutique de l'anasarque foeto-placentaire.

Arch. Fr. de Pédiatrie, T. XX, n°4, 416-436, 1963.

- WALKER, A.H.C.
Liquor amnii studies in the prediction of haemolytic disease of the newborn.
Brit. Med. J., 2, 376, 1956.
- WALKER, A.H.C., & JENNISON, R.F.
Antenatal prediction of haemolytic disease of newborn.
Brit. Med. J., 5313, 1152-1157, Nov. 1962.
- WALKER, W., & MURRAY, S.H.
Haemolytic disease of the newborn as a family problem.
Brit. Med. J., I, 187, 1956.
- WALKER, W. & BAILEY, B.M.
Failure to detect Rh substance in liquor amnii.
J. Clin. Path., 9, I, 52, 1956.
- WALKER, W., MURRAY, S., & RUSSEL, J.K.
Induction of labour to prevent recurrent stillbirth due to haemolytic disease.
LANCET, 1957, I, 348.
- WALKER, W., MURRAY, S. & RUSSEL, J.K.
Stillbirth due to haemolytic disease of the newborn.
J. Obst. Gyn. Brit. Emp., Août 1957, 64, n° 4, 573-581.
- WALKER, W.
Factors influencing the role of premature induction in the prevention of hydrops foetalis.
Proc. 7th Congr. Europ. Soc. Haemat., LONDON, 1959, Part II, 1186, 1960.
- WALSH & WARD.
Haemolytic disease of the newborn.
Australian. Ann. Med., 1959, 8, 252.
- WIDELock, D., HABER, G., & VOGEL, P.
Relation of the Rh antibodies to development of erythroblastosis foetalis.
Am. J. Clin. Path., 26, 1219-1225, 1956.

WIENER, A.S.

Present day management of the Rh negative expectant mother and her erythroblastotic baby.
Exp. Med. and Surg., Vol. 17, n° I, March 1959.

WITEBSKY, E. & MOHN, J.F.

Investigation on the occurrence of Rh substance in amniotic fluid.
J. Exp. Med., 82, 143, 1945.

WITSE, M. & MONNIER, J.C.

La placentographie dans l'iso-immunisation foeto-maternelle au facteur Rh.
Gyn. et Obst., T. 61, n° 4, 532-542, 1962.
